1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Selincro 18 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 18,06 mg nalmefenu (w postaci nalmefenu chlorowodorku dwuwodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
każda tabletka powlekana zawiera 60,68 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).
Białe, owalne, dwuwypukłe, 6,0 x 8,75 mm tabletki powlekane z napisem „S" wytłoczonym na jednej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Selincro jest wskazany w celu redukcji spożycia alkoholu u dorosłych pacjentów uzależnionych od alkoholu, u których występuje wysoki poziom ryzyka picia (DRL, ang. *Drinking risk level*) [patrz punkt 5.1], bez fizycznych objawów z odstawienia, niewymagających natychmiastowej detoksykacji.

Produkt leczniczy Selincro należy przepisywać jedynie w połączeniu ze stałym wsparciem psychospołecznym ukierunkowanym na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu.

Leczenie produktem leczniczym Selincro należy rozpoczynać jedynie u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziome po dwóch tygodniach od wstępnej oceny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<u>Dawkowanie</u>
Podczas wstępnej wizyty należy dokonać oceny stanu klinicznego pacjenta, stopnia uzależnienia od alkoholu oraz poziomu spożycia alkoholu (na podstawie informacji podanych przez pacjenta). Następnie należy poprosić pacjenta o odnotowywanie przez około dwa tygodnie ilości spożywanego alkoholu.

Na następnej wizycie, można rozpocząć leczenie produktem leczniczym Selincro u pacjentów, u których DRL utrzymuje się na wysokim poziomie (patrz punkt 5.1) w okresie tych dwóch tygodni. Produkt leczniczy należy stosować w połączeniu z interwencją psychospołeczną ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i zmniejszenie spożycia alkoholu.

Produkt leczniczy Selincro należy przyjmować w razie potrzeby: każdego dnia, w którym pacjent przewiduje, że może być narażony na ryzyko wypicia alkoholu powinien przyjąć jedną tabletkę, najlepiej 1-2 godziny przed przewidywanym czasem picia alkoholu. Jeśli pacjent rozpoczął picie alkoholu bez przyjęcia produktu leczniczego Selincro, powinien przyjąć jedną tabletkę tak szybko, jak to możliwe.

Maksymalna dawka produktu leczniczego Selincro to jedna tabletka na dobę. Produkt leczniczy Selincro może być przyjmowany z jedzeniem lub bez jedzenia (patrz punkt 5.2).

W kluczowych badaniach największą poprawę obserwowano w ciągu pierwszych 4 tygodni. Należy dokonywać regularnej (np. comiesięcznej) oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie i potrzeby kontynuowania farmakoterapii (patrz punkt 5.1). Lekarz powinien kontynuować ocenianie postępów pacjenta w ograniczaniu spożycia alkoholu, ogólne funkcjonowanie pacjenta, przestrzeganie przez pacjenta zasad terapii oraz ocenę wszelkich możliwych działań niepożądanych. Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Selincro w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną obejmują okres od 6 do 12 miesięcy. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Selincro dłużej niż przez 1 rok.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki w tej populacji pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Brak szczególnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Brak szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności Selincro u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Brak dostępnych danych (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania
Produkt leczniczy Selincro jest przeznaczony do podawania doustnego.
Tabletkę powlekaną należy połykać w całości.
Tabletki powlekanej nie należy dzielić lub rozkruszać, ponieważ nalmefen może powodować uczulenia skóry w wyniku bezpośredniego kontaktu ze skórą (patrz punkt 5.3).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci przyjmujący leki z grupy agonistów receptorów opioidowych (takie jak opioidowe leki przeciwbólowe, opioidy stosowane w leczeniu substytucyjnym agonistami receptorów opioidowych (np. metadon) lub częściowi agoniści (np. buprenorfina)) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci uzależnieni od opioidów aktualnie lub w niedawnej przeszłości.

Pacjenci z ostrymi objawami z odstawienia opioidów.

Pacjenci, u których podejrzewa się stosowanie opioidów w ostatnim czasie.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasyfikacja Child-Pugh).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 pc.).

Pacjenci z ostrym zespołem z odstawienia alkoholu w ostatnim czasie (przebiegającym z omamami, napadami drgawek i *delirium tremens*).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Selincro nie jest przeznaczony dla pacjentów, u których celem leczenia jest natychmiastowa abstynencja. Pośrednim celem na drodze do abstynencji jest redukcja spożycia alkoholu.

Podawanie opioidów

W sytuacjach nagłych, gdy pacjentowi przyjmującemu nalmefen muszą być podane opioidy, ilość opioidu koniecznego dla uzyskania pożądanego działania może być większa niż zazwyczaj. Należy ściśle monitorować pacjenta, czy nie występują u niego objawy depresji oddechowej w wyniku podania opioidu lub inne działania niepożądane.

Jeśli konieczne jest podanie opioidów w nagłym wypadku, dawka musi zawsze być ustalana indywidualnie. W razie konieczności podania wyjątkowo dużych dawek, niezbędna jest ścisła obserwacja pacjenta.

Stosowanie produktu leczniczego Selincro należy czasowo przerwać na 1 tydzień przed spodziewanym zastosowaniem opioidów, na przykład jeśli mogą być podane opioidowe leki przeciwbólowe przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.
Lekarz przepisujący produkt leczniczy Selincro powinien doradzić pacjentowi, że jeśli zajdzie konieczność zastosowania opioidów, pacjent powinien poinformować personel medyczny o ostatnim przyjęciu produktu leczniczego Selincro.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów leczniczych zawierających opioidy (na przykład leków na kaszel, opioidowych leków przeciwbólowych (patrz punkt 4.5)).

Choroby współwystępujące

Zaburzenia psychiczne
W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie objawów psychicznych (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjentów wystąpią objawy psychiczne niezwiązane z rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Selincro i (lub) nieprzemijające, lekarz powinien wziąć pod uwagę inne przyczyny tych objawów oraz dokonać ponownej oceny potrzeby kontynuowania leczenia produktem leczniczym Selincro.
Stosowanie produktu leczniczego Selincro nie było badane u pacjentów z niestabilną chorobą psychiczną. Należy zachować ostrożność, jeśli produkt leczniczy Selincro jest przepisywany pacjentom ze współwystępującymi chorobami psychicznymi, takimi jak duże zaburzenia depresyjne.

Przyjmowanie nalmefenu nie zmniejsza podwyższonego ryzyka popełnienia samobójstwa u pacjentów nadużywających alkoholu i środków odurzających, z towarzyszącą depresją lub bez niej.

Zaburzenia napadowe
Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami napadowymi w wywiadzie, w tym z napadami po odstawieniu alkoholu jest ograniczone.
Zaleca się zachowanie ostrożności rozpoczynając leczenie, którego celem jest redukcja spożycia alkoholu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby
Produkt leczniczy Selincro jest intensywnie metabolizowany przez wątrobę i wydalany głównie z moczem. Dlatego należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Selincro pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby bądź łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, na przykład poprzez częstsze ich monitorowanie.

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Selincro pacjentom ze zwiększoną aktywnością AlAT lub AspAT (> 3 razy od wartości w górnej granicy normy), ponieważ pacjenci z tej grupy byli wykluczeni z programu badań klinicznych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu leczniczego Selincro u pacjentów w wieku ≥ 65 lat uzależnionych od alkoholu.

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Selincro pacjentom w wieku ≥ 65 lat (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Inni pacjenci

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Selincro z silnym inhibitorem UGT2B7 (patrz punkt 4.5).

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji typu lek-lek *in vivo*.

Na podstawie badań *in vitro* nie należy spodziewać się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji pomiędzy nalmefenem lub jego metabolitami a jednocześnie przyjmowanymi lekami metabolizowanymi przez najczęstsze enzymy cytochromu CYP450 lub enzym UGT bądź przez transportery błonowe. Jednoczesne podawanie produktów leczniczych będących silnymi inhibitorami enzymu UGT2B7 (na przykład diklofenaku, flukonazolu, octanu medroksyprogesteronu, kwasu meklofenamowego) może spowodować istotne zwiększenie ekspozycji na nalmefen. Jest mało prawdopodobne, by stanowiło to problem podczas sporadycznego stosowania, jednak rozpoczynając długotrwałe jednoczesne leczenie silnym inhibitorem UGT2B7 nie można wykluczyć ryzyka zwiększenia ekspozycji na nalmefen (patrz punkt 4.4). Natomiast jednoczesne podawanie induktora UGT (na przykład deksametazonu, fenobarbitalu, ryfampicyny, omeprazolu) może prowadzić do wystąpienia subterapeutycznych stężeń nalmefenu w osoczu.

Jeśli Selincro jest przyjmowany jednocześnie z agonistami opioidów (na przykład z pewnymi rodzajami produktów leczniczych na kaszel lub przeziębienie, niektórymi lekami przeciwbiegunkowymi i opioidowymi lekami przeciwbólowymi) pacjent może nie odnieść korzyści ze stosowania agonisty opioidów.

Brak klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych typu lek-lek pomiędzy nalmefenem a alkoholem. Wydaje się, że po podaniu nalmefenu występuje nieznaczne upośledzenie zdolności poznawczych i psychomotorycznych. Działanie nalmefenu i alkoholu po jednoczesnym podaniu nie było jednak silniejsze niż suma ich działań, gdy każda z tych substancji była podawana oddzielnie.

Jednoczesne przyjmowanie alkoholu i Selincro nie zapobiega zatruciu alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania nalmefenu u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Selincro podczas ciąży.

Karmienie piersią

Dostępne dane farmakodynamiczne i (lub) toksykologiczne u zwierząt wykazały, że nalmefen i (lub) jego metabolity przenikają do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo czy nalmefen przenika do mleka kobiecego.

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt.

Musi być podjęta decyzja, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać i (lub) wstrzymać podawanie produktu Selincro, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach nie zaobserwowano, by nalmefen wpływał na płodność, parzenie się zwierząt, parametry związane z ciążą lub nasieniem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Po podaniu nalmefenu mogą wystąpić takie reakcje niepożądane jak zaburzenia uwagi, zaburzenia widzenia, nieprawidłowe samopoczucie, nudności, zawroty głowy, senność, bezsenność i bóle głowy (patrz punkt 4.8). W większości reakcje te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i trwały przez krótki czas.

W konsekwencji Selincro może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, a pacjenci powinni zachować ostrożność szczególnie na początku leczenia z zastosowaniem produktu Selincro.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania reakcji niepożądanych podana w Tabeli 1 obliczono na podstawie trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Do najczęstszych działań niepożądanych należały nudności, zawroty głowy, bezsenność i bóle głowy. W większości reakcje te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i trwały przez krótki czas.

W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie stanu splątania oraz, rzadko, omamów i dysocjacji. W większości reakcje te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, występowały na początku leczenia i trwały przez krótki czas (od kilku godzin do kilku dni). Większość tych reakcji niepożądanych ustąpiła w miarę kontynuowania leczenia i nie obserwowano ich nawrotu po powtórnym podaniu leku. Działania te były na ogół krótkotrwałe, jednak mogły one być objawami psychozy alkoholowej, zespołu z odstawienia alkoholu lub współwystępującej choroby psychicznej.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) lub częstość nieznana (niemożliwa do oszacowania na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Częstość występowania działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	*Częstość występowania*	*Działanie niepożądane*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Bezsenność
	Często	Zaburzenia snu
		Stany splątania
		Niepokój ruchowy
		Zmniejszone libido (w tym zanik libido)
	Nieznana	Omamy (w tym omamy słuchowe, omamy dotykowe, omamy wzrokowe i omamy somatyczne)
		Dysocjacja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy
		Ból głowy
	Często	Senność
		Drżenie
		Zaburzenia uwagi
		Parestezje
		Niedoczulica
Zaburzenia oka	Nieznana	Zaburzenia widzenia (w większości przemijające)
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
		Kołatanie
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Wymioty
		Suchość jamy ustnej
		Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy
		Pokrzywka
		Świąd
		Wysypka
		Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni
	Nieznana	Ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Nieznana	Priapizm
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia
		Astenia
		Złe samopoczucie
		Nieprawidłowe czucie
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie masy ciała

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W badaniu z udziałem pacjentów z rozpoznaniem nałogowego hazardu badano zastosowanie nalmefenu w dawkach do 90 mg/dobę przez 16 tygodni. W badaniu z udziałem pacjentów ze śródmiąższowym zapaleniem pęcherza moczowego, 20 pacjentów otrzymywało nalmefen w dawce 108 mg/dobę przez ponad dwa lata. Donoszono o przypadku przyjęcia pojedynczej dawki 450 mg nalmefenu, która nie spowodowała zmian ciśnienia krwi, częstości akcji serca, częstości oddechów i temperatury ciała.

W tych sytuacjach nie obserwowano innych niż zwykle występujące działań niepożądanych, jednak doświadczenie w tym zakresie jest ograniczone.

Postępowanie w przypadku przedawkowania powinno polegać na obserwacji pacjenta i leczeniu objawowym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wplywajace na układ nerwowy, leki stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu;
kod ATC: N07BB05

Mechanizm działania

Nalmefen jest modulatorem układu opioidowego o odrębnym profilu działania na receptory μ, δ i κ.
- Badania *in vitro* wykazały, że nalmefen jest selektywnym ligandem receptora opioidowego o działaniu antagonistycznym na receptory μ i δ oraz działaniu częściowo agonistycznym na receptor κ.
- Badania *in vivo* wykazały, że nalmefen ogranicza spożycie alkoholu, prawdopodobnie poprzez modulowanie czynności układu mezolimbiczno-korowego.

Dane pochodzące z badań nieklinicznych, badań klinicznych i piśmiennictwa nie sugerują, by stosowanie produktu leczniczego Selincro wiązało się z ryzykiem uzależnienia lub nadużywania produktu w żadnej postaci.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność Selincro w zmniejszaniu spożycia alkoholu u pacjentów uzależnionych od alkoholu (DSM-IV) oceniano w dwóch badaniach skuteczności. Z badania wykluczono pacjentów z występowaniem w wywiadzie *delirium tremens*, omamów, napadów padaczkowych, istotnych współwystępujących chorób psychicznych lub znacznych zaburzeń czynności wątroby oraz pacjentów ze znacznymi somatycznymi objawami z odstawienia w chwili kwalifikacji do badania lub randomizacji. Większość (80%) z pacjentów włączonych do badania odznaczała się dużymi lub bardzo dużymi wartościami DRL (spożycie alkoholu > 60 g/dobę w przypadku mężczyzn

oraz > 40 g/dobę w przypadku kobiet, zgodnie z definicją DRL spożycia alkoholu podaną przez WHO) w chwili kwalifikacji do badania, a u 65% z nich duże lub bardzo duże wartości DRL utrzymywały się w okresie pomiędzy kwalifikacją a randomizacją.

Oba badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, kontrolowane placebo, w których po 6 miesiącach leczenia pacjenci otrzymujący Selincro zostali ponownie zrandomizowani do grup przyjmujących placebo lub nalmefen przez miesiąc w końcowym okresie badania. Skuteczność Selincro oceniano również w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, prowadzonym w grupach równoległych, kontrolowanym placebo, trwającym rok badaniu. Ogółem, do badań włączono 1941 pacjentów, z których 1144 leczono produktem Selincro w dawce 18 mg przyjmowanej w miarę potrzeby.

Na wizycie początkowej oceniano stan kliniczny pacjenta, jego sytuację społeczną oraz spożycie alkoholu (na podstawie wywiadu z pacjentem). Na wizycie randomizacyjnej, która miała miejsce tydzień do dwóch tygodni później, dokonywano ponownej oceny DRL i rozpoczynano leczenie produktem leczniczym Selincro równolegle z interwencją psychospołeczną (BRENDA) ukierunkowaną na przestrzeganie zasad leczenia i redukcję spożycia alkoholu. Produkt leczniczy Selincro, był przepisywany w miarę potrzeby, co poskutkowało przyjmowaniem leku przeciętnie przez około połowę dni.

Skuteczność Selincro określano za pomocą dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych: zmiany liczby dni z dużym spożyciem alkoholu (HDD, ang. Heavy Drinking Days) od wartości wyjściowych do Miesiąca 6 oraz zmiany całkowitego dobowego spożycia alkoholu (TAC, ang. Total Alcohol Consumption) od wartości wyjściowych do Miesiąca 6. HDD zdefiniowano jako dzień, w którym spożycie alkoholu wyniosło ≥ 60 g czystego alkoholu w przypadku mężczyzn i ≥ 40 g w przypadku kobiet.

W okresie pomiędzy wizytą wstępną (kwalifikacją) a randomizacją u niektórych pacjentów wystąpiła istotna redukcja liczby HDD oraz zmniejszenie TAC w wyniku niefarmakologicznych efektów leczenia.

W badaniu 1 (n=579) i 2 (n=655) znaczne zmniejszenie spożycia alkoholu w okresie pomiędzy kwalifikacją do badania a randomizacją miało miejsce odpowiednio u 18% i 33% populacji całkowitej. U pacjentów z dużymi i bardzo dużymi wyjściowymi wartościami DRL, poprawa w wyniku działań niefarmakologicznych w okresie pomiędzy wizytą początkową (kwalifikacja) a randomizacją wystąpiła u 35% pacjentów. W chwili randomizacji pacjenci ci spożywali tak małe ilości alkoholu, że nie pozostawało już wiele miejsca na poprawę sytuacji (efekt podłogowy). Z tego względu za populację docelową uznano *post hoc* osoby z dużymi lub bardzo dużymi wartościami DRL utrzymującymi się w chwili randomizacji. W populacji *post hoc* efekt leczenia był większy niż w populacji całkowitej.

Skuteczność kliniczną oraz przydatność kliniczną produktu leczniczego Selincro analizowano u pacjentów z dużym lub bardzo dużym DRL w chwili kwalifikacji do badania i podczas randomizacji. W chwili rozpoczynania badania u pacjentów tych występowały przeciętnie 23 HDD w miesiącu (u 11% pacjentów występowało mniej niż 14 HDD/miesiąc) i spożywali oni 106 g/dobę. U większości pacjentów stwierdzano małe (55% pacjentów osiągnęło wynik 0-13) lub średnie (36% pacjentów osiągnęło wynik 14-21) uzależnienie od alkoholu w Skali Oceny Uzależnienia od Alkoholu.

Analiza post hoc skuteczności u pacjentów z dużymi lub bardzo dużymi wartościami DRL utrzymującymi się podczas randomizacji

W Badaniu 1 odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniu był większy w grupie Selincro niż w grupie placebo (odpowiednio 50% i 32%). Wyjściowo liczba HDD w grupie Selincro (n=171) wynosiła 23 dni/miesiąc oraz 23 dni/miesiąc w grupie placebo (n=167). U pacjentów, którzy kontynuowali badanie i dla których przedstawiono dane dotyczące skuteczności w Miesiącu 6, liczba HDD wyniosła 9 dni/miesiąc w grupie Selincro (n=85) oraz 14 dni/miesiąc w grupie placebo (n=114). Wyjściowo wartość TAC wynosiła 102 g/dobę w grupie Selincro (n=171) oraz 99 g/dobę w grupie placebo (n=167). U pacjentów, którzy kontynuowali badanie i dla których przedstawiono dane

dotyczące skuteczności w Miesiącu 6, wartość TAC wyniosła 40 g/dobę w grupie Selincro (n=85) oraz 57 g dobę w grupie placebo (n=114).
W Badaniu 2, odsetek pacjentów, którzy wycofali się z udziału w badaniu był większy w grupie Selincro niż w grupie placebo (odpowiednio 30% i 28%). Wyjściowo liczba HDD w grupie Selincro (n=148) wynosiła 23 dni/miesiąc oraz 22 dni/miesiąc w grupie placebo (n=155). U pacjentów, którzy kontynuowali badanie i dla których przedstawiono dane dotyczące skuteczności w Miesiącu 6, liczba HDD wyniosła 10 dni/miesiąc w grupie Selincro (n=103) oraz 12 dni/miesiąc w grupie placebo (n=111). Wyjściowo wartość TAC wynosiła 113 g/dobę w grupie Selincro (n=148) oraz 108 g/dobę w grupie placebo (n=155). U pacjentów, którzy kontynuowali badanie i dla których przedstawiono dane dotyczące skuteczności w Miesiącu 6, wartość TAC wyniosła 44 g/dobę w grupie Selincro (n=103) oraz 52 g/dobę w grupie placebo (n=111).

Wyniki analizy pacjentów z odpowiedzią, przeprowadzone na podstawie zbiorczych danych z dwóch badań przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2 Wyniki zbiorczej analizy pacjentów z odpowiedzią na leczenie i dużymi lub bardzo dużymi wartościami DRL w chwili kwalifikacji i randomizacji

Odpowiedź[a]	**Placebo**	**Nalmefen**	**Iloraz szans (95% CI)**	**Wartość p**
TAC R70[b]	19,9%	25,4%	1,44 (0,97; 2,13)	0,067
0-4 HDD[c]	16,8%	22,3%	1,54 (1,02; 2,35)	0,040

a Pacjentów, którzy wycofali się z badania potraktowano w tej analizie jak osoby z brakiem odpowiedzi.
b ≥70% zmniejszenie względem stanu wyjściowego w odniesieniu do TAC w Miesiącu 6 (okres 28-dniowy)
c 0 do 4 HDD/miesiąc w Miesiącu 6 (okres 28-dniowy)

Dostępne są ograniczone dane dla produktu leczniczego Selincro z 1-miesięcznego końcowego okresu badania.

Badanie trwające rok

Badanie to obejmowało łącznie 665 pacjentów. Z tych pacjentów 52% miało duże lub bardzo duże wyjściowe wartości DRL; z tej grupy u 52% pacjentów (odpowiadających 27% całej populacji) wartości DRL były nadal duże lub bardzo duże w chwili randomizacji. W tej populacji docelowej *post-hoc* więcej pacjentów otrzymujących nalmefen przerwało leczenie (45%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (31%). Wyjściowo liczba HDD wynosiła 19 dni/miesiąc w grupie Selincro (n=141) oraz 19 dni/miesiąc w grupie placebo (n=42). W grupie pacjentów, którzy kontynuowali badanie i dla których przedstawiono dane dotyczące skuteczności po 1 roku, liczba HDD wyniosła 5 dni/miesiąc w grupie Selincro (n=78) oraz 10 dni/miesiąc w grupie placebo (n=29). Wyjściowo wartość TAC wynosiła 100 g/dobę w grupie Selincro (n=141) oraz 101 g/ dobę w grupie placebo (n=42). U pacjentów, którzy kontynuowali badanie i dla których przedstawiono dane dotyczące skuteczności po 1 roku, wartość TAC wyniosła 24 g/dobę w grupie Selincro (n=78) oraz 47 g/dobę w grupie placebo (n=29).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Selincro we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu uzależnienia od alkoholu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nalmefen jest szybko wchłaniany po doustnym podaniu pojedynczej dawki 18,06 mg, jego stężenie maksymalne (C_{max}) wynoszące 16,5 ng/ml występuje po około 1,5 godzinie, a ekspozycja (AUC) wynosi 131 ng*h/ml.

Bezwzględna dostępność biologiczna nalmefenu po podaniu doustnym wynosi 41%. Podanie wysokotłuszczowego posiłku zwiększa całkowitą ekspozycję (AUC) o 30% i stężenie maksymalne (C_{max}) o 50%; opóźnia wystąpienie maksymalnego stężenia leku (t_{max}) o 30 min (t_{max} wynosi 1,5 godziny). Zmianę tę uważa się za nieistotną klinicznie.

Dystrybucja

Frakcja nalmefenu związana z białkami osocza wynosi około 30%. Szacowana objętość dystrybucji (V/F) to około 3200 l.
Dane dotyczące rozmieszczenia leku w ustroju, uzyskane w badaniu PET po podaniu pojedynczych i wielokrotnych dawek dobowych nalmefenu o wartości 18,06 mg wykazały zajęcie receptorów w 94% do 100% w ciągu 3 godzin po podaniu leku, co sugeruje, że nalmefen łatwo przenika przez barierę krew-mózg.

Metabolizm

Po podaniu doustnym nalmefen podlega intensywnej, szybkiej przemianie do głównego metabolitu 3-O-glukuronidu nalmefenu, za co głównie odpowiada enzym UGT2B7, przy mniejszym udziale enzymów UGT1A3 i UGT1A8. Niewielka ilość nalmefenu ulega przemianie do 3-O-siarczanu w wyniku sprzęgania z kwasem siarkowym oraz do nornalmefenu z udziałem CYP3A4/5. Nornalmefen jest dalej przekształcany do 3-O-glukuronidu nornalmefenu i 3-O-siarczanu nornalmefenu. Uważa się, że metabolity nalmefenu nie mają istotnego wpływu na receptory opioidowe u ludzi, z wyjątkiem 3-O-siarczanu nalmefenu, którego siła działania jest porównywalna z nalmefenem. Jednak 3-O-siarczan występuje w stężeniach mniejszych niż 10% stężenia nalmefenu i dlatego uważa się za mało prawdopodobne, by miał on udział w farmakologicznym działaniu nalmefenu.

Eliminacja

Nalmefen jest usuwany z organizmu przede wszystkim w wyniku przemian metabolicznych w mechanizmie sprzęgania z kwasem glukuronowym, a główną drogą eliminacji nalmefenu i jego metabolitów jest wydalanie przez nerki. 54% całkowitej dawki jest wydalane z moczem w postaci 3-O-glukuronidu nalmefenu, natomiast nalmefen i jego inne metabolity są obecne w moczu w ilości mniejszej niż 3% każdy.
Klirens nalmefenu po podaniu doustnym (CL/F) oszacowano na 169 l/h, a okres półtrwania w fazie końcowej obliczono na 12.5 h.
Z danych dotyczących dystrybucji, metabolizmu i wydalania wynika, że nalmefen ma wysoki wątrobowy współczynnik ekstrakcji.

Liniowość lub nieliniowość

Nalmefen charakteryzuje się farmakokinetyką liniową niezależną od dawki w przedziale dawek od 18,06 mg do 72,24 mg, z 4,4-krotnym zwiększeniem wartości C_{max} oraz 4,3-krotnym zwiększeniem $AUC_{0\text{-}tau}$ (w stanie stacjonarnym lub w stanie zbliżonym do stacjonarnego).
Nie wykazano znacznych różnic w farmakokinetyce nalmefenu w zależności od płci, wieku lub przynależności do grupy etnicznej.
Wydaje się jednak, że wielkość ciała w małym stopniu wpływa na klirens nalmefenu (klirens wzrasta wraz ze zwiększeniem wielkości ciała), ale uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego.

Zaburzenia czynności nerek

Podanie pojedynczej dawki doustnej 18,06 mg nalmefenu pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, klasyfikowanymi według szacowanej szybkości filtracji kłębuszkowej, powodowało zwiększenie ekspozycji na nalmefen w porównaniu do osób zdrowych. U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, wartość pola pod krzywą (AUC) dla nalmefenu była, odpowiednio 1,1 raza, 1,4 raza i 2,4 razy większa. Ponadto, wartości C_{max} i okresu półtrwania w fazie eliminacji nalmefenu były do 1,6 raza większe u pacjentów z

ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W żadnej z grup nie obserwowano klinicznie istotnych zmian wartości t_{max}. W przypadku 3-O-glukuronidu, głównego nieaktywnego metabolitu nalmefenu, wartości AUC i C_{max} były odpowiednio, do 5,1 razy i 1,8 raza większe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Podanie pojedynczej dawki 18,06 mg nalmefenu pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby spowodowało zwiększenie ekspozycji na lek w porównaniu z ekspozycją na lek osób zdrowych. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby narażenie na lek zwiększyło się 1,5-krotnie, a klirens po podaniu doustnym zmniejszył się o około 35%. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby narażenie na lek (AUC) zwiększyło się 2,9 razy a C_{max} zwiększyło się 1,7 razy, natomiast klirens nalmefenu po podaniu doustnym zmniejszył się o około 60%. Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian w odniesieniu do t_{max} lub okresu półtrwania w fazie eliminacji w żadnej z badanych grup.
Brak dostępnych danych farmakokinetycznych po doustnym podaniu nalmefenu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono swoistych badań z doustnym podawaniem leku pacjentom w wieku ≥ 65 lat. Wyniki badania z dożylnym podaniem leku sugerowały, że nie ma istotnych zmian w farmakokinetyce u osób w podeszłym wieku w porównaniu z pozostałymi pacjentami (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu lokalnych węzłów chłonnych (LLNA, ang. *Local Lymph Node Assai*) przeprowadzonym na myszach, nalmefen po zastosowaniu miejscowym nie wykazywał zdolności uczulania skóry.

Badania na zwierzętach nie wskazują na występowanie bezpośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród i rozwój potomstwa.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu królika obserwowano działanie nalmefenu na płód, wyrażające się zmniejszoną masą ciała płodów i opóźnionym kostnieniem, jednak nie stwierdzono dużych anomalii. Wielkość AUC po dawce niewywołującej działań niepożądanych (NOEL, ang. *No observed adverse effect level*) dla tych działań była mniejsza niż narażenie (AUC) u ludzi po podaniu dawek zalecanych klinicznie.

W pre- i postnatalnych badaniach toksyczności prowadzonych na szczurach obserwowano zwiększenie częstości martwych urodzeń oraz mniejsze przeżycie młodych po narodzeniu. Uznano to za pośredni skutek toksycznego wpływu leku na ciężarne samice szczura.

Badania na szczurach wykazały, że nalmefen i jego metabolity przenikają do mleka karmiących szczurów.

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza, bezwodna
Krospowidon, typ A
Magnezu stearynian

<u>Otoczka tabletki</u>

Hypromeloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister: Blistry z PVC/PVdC/Aluminium, w tekturowych pudełkach.
Opakowania zawierające po 7, 14, 28, 42, 49 i 98 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/815/001 7 tabletek
EU/1/12/815/002 14 tabletek
EU/1/12/815/003 28 tabletek
EU/1/12/815/004 42 tabletki
EU/1/12/815/005 98 tabletek
EU/1/12/815/006 49 tabletek

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 lutego 2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 listopada 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.